



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 40 211 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:
C 07 D 233/72
C 07 D 233/84
C 07 D 233/66

⑦1 Aktenzeichen: 199 40 211.6
⑦2 Anmeldetag: 25. 8. 1999
④3 Offenlegungstag: 23. 3. 2000

DE 199 40 211 A 1

⑥6 Innere Priorität:
198 43 299. 2 22. 09. 1998

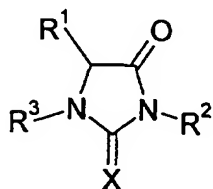
⑦1 Anmelder:
Degussa-Hüls AG, 60311 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:
Beller, Matthias, Prof. Dr., 18119 Rostock, DE;
Eckert, Markus, 80805 München, DE; Moradi,
Wahed, 80939 München, DE

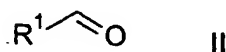
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Verfahren zur Herstellung von Imidazolidin-2,4-dionen

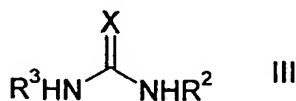
⑤7 Die vorliegende Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



und einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

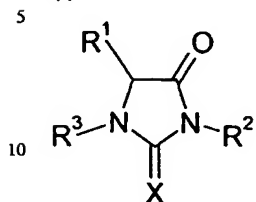


in Gegenwart von CO und einer katalytisch aktiven Metallverbindung. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind wichtige Intermediate zur Synthese von α -Aminosäuren.

DE 199 40 211 A 1

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

(I)



worin

X gleich Sauerstoff, Schwefel oder Selen bedeutet und

R¹ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können oder Gruppen wie CO₂H, CO₂R¹, CONH₂, CONHR¹ bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

R² bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

R³ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können. Weiterhin betrifft die Erfindung eine Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind wichtige Ausgangsstoffe für die Synthese racemischer und enantiomerenangereicherter α -Aminosäuren, welche wiederum zur Synthese bioaktiver Wirkstoffe oder zur Ernährung von Tier und Mensch benötigt werden.

In 1- und 3-Stellung unsubstituierte Imidazolidin-2,4-dione können über die sogenannte Bucherer-Bergs Reaktion aus einem Aldehyd RCHO, HCN und Ammoniumcarbonat erhalten werden. Diese Reaktion wird zwar technisch angewandt, jedoch hat sie den Nachteil, daß die äußerst toxische Blausäure als Ausgangsmaterial eingesetzt werden muß und daß in 3-Stellung substituierte Imidazolidin-2,4-dione nicht direkt zugänglich sind.

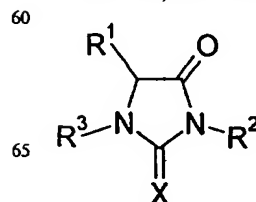
Imidazolidin-2,4-dione, die neben der 5-Position noch in 3-Stellung einen Substituenten tragen, werden daher vorteilhafterweise aus der entsprechenden Aminosäure und einem Isocyanat dargestellt. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß vergleichsweise teure Aminosäuren als Edukte eingesetzt werden müssen, und daß nur wenige Isocyanate im technischen Maßstab kommerziell verfügbar sind.

1,3,5-substituierte Hydantoine können aus der entsprechenden sehr teuren N-substituierten Aminosäure und einem Isocyanat hergestellt werden (Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 38, 1985, 177-228). Auch dieses Verfahren besitzt somit die oben geschilderten Nachteile. Im Falle nicht natürlicher (nicht proteinogener) Aminosäuren muß zusätzlich die entsprechende Aminosäure vorab in mehreren Stufen hergestellt werden. Es gibt somit bis dato kein praktikables Einstufenverfahren, das die Darstellung von 1,3,5-substituierten Hydantoinen aus kostengünstigen Ausgangsverbindungen gestattet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war deshalb die Angabe eines Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches die oben genannten für die Verfahren des Standes der Technik geltenden Nachteile nicht innehat, insbesondere die Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ausgehend von preiswerten, technisch weniger risikoreichen Edukten in wenigen Stufen und mit guter Ausbeute im industriellen Maßstab gestattet.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des kennzeichnenden Teils des Anspruchs 1. Die auf Anspruch 1 rückbezogenen Unteransprüche stellen dahingegen besondere Ausführungsformen unter Schutz. Eine Verwendung ist in Anspruch 14 beschrieben.

Dadurch, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

X gleich Sauerstoff, Schwefel oder Selen bedeutet und

R¹ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können oder Gruppen wie CO₂H, CO₂R¹, CONH₂, CONHR¹ bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

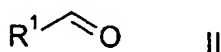
R² bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

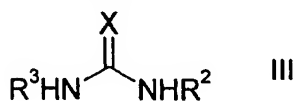
R³ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

dergestalt hergestellt werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin R¹ die oben angegebene Bedeutung annehmen kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin X, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen annehmen können, in Gegenwart von CO und einer katalytisch aktiven Metallverbindung umgesetzt wird, gelangt man ausgehend von preiswerten Edukten in einem technisch einfach durchzuführenden Einstufenverfahren unter Vermeidung des Einsatzes der äußerst toxischen Blausäure in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Derivaten.

Bevorzugt ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X für Sauerstoff steht, R¹ einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Methylthioethyl, Thiomethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylethyl, Phenyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, Benzyl, 1-, 2-Phenylethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Vinyl, Methoxymethyl, Methoxyethyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Acetamidomethyl, Acetamidoethyl, Chlormethyl, Chlorethyl, Methylphosphonoethyl, 2-Ethylhexyl, Tetradecyl, Hexadecyl bedeutet und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Ethylhexyl bedeuten können.

Erfindungsgemäß können als Edukte beliebige Aldehyde R¹CHO, worin R¹ die vorstehend angegebene Definition hat, verwendet werden. Beispiele für geeignete Aldehyde R¹CHO sind Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Valeraldehyd, 2-Ethylhexanal, 2-Ethylhexenal, Isobutyraldehyd, Furfural, Crotonaldehyd, Acrolein, Benzaldehyd, substituierte Benzaldehyde, Phenylacetaldehyd, 2, 4-Dihydroxyphenylacetaldehyd, Glyoxalsäure, Methoxyacetaldehyd, Chloracetaldehyd, 3-Thiopropionaldehyd und α-Acetoxypropionaldehyd. Es können auch Dialdehydverbindungen und Trialdehydverbindungen eingesetzt werden. Ebenfalls geeignet sind als Ausgangsmaterialien Substanzen, die unter den genannten Reaktionsbedingungen einen Aldehyd bilden können, z. B. Aldehydoligomere, wie Paraformaldehyd, Acetale wie Acetaldehyddimethylacetal, Allylalkohole und Epoxide wie Phenylloxiran.

Für das erfindungsgemäße Verfahren können beliebige Harnstoffe eingesetzt werden. Beispiele für geeignete Harnstoffe sind Harnstoff, Thioharnstoff, Selenoharnstoff, N-Methylharnstoff, N,N'-Dimethylharnstoff, N-Methylthioharnstoff, N,N'-Dimethylthioharnstoff, N-Benzylharnstoff, N-Phenylharnstoff, N,N'-Diphenylharnstoff, N-Phenylthioharnstoff, N-Ethylharnstoff, N-Methyl-, N'-Phenylharnstoff. Bei Verwendung von Harnstoff und monosubstituierten Harnstoffen können neben den gewünschten Hydantoinen auch die nichtcyclisierten Carbamoylaminosäuren entstehen. Diese Nebenprodukte können jedoch durch längere Reaktionszeit oder Zusatz eines wasserentziehenden Mittels cyclisiert werden, so daß lediglich die gewünschten Hydantoine gebildet werden. Falls die Synthese von Carbamoylaminosäuren oder Carbamoylaminosäureestern gewünscht ist, können diese durch Hydrolyse der Hydantoine in Gegenwart von Wasser oder Alkoholen oder enzymatisch hergestellt werden.

Die Umsetzung kann vorteilhafterweise in Gegenwart einer Säure mit einem pKs-Wert von < 5 durchgeführt werden. Als Säure können alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommenden organischen oder anorganischen Säuren, wie beispielsweise HCl, HBr, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trifluoressigsäure, Trifluormethylsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Oxalsäure, HI, Benzoessäure, Essigsäure oder ein Gemisch derselben verwendet werden.

Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Schwefelsäure oder einem Hydrogenhalogenid, wie HCl, HI oder HBr, für diesen Zweck.

Als katalytisch aktive Metallverbindungen können alle dem Fachmann für diesen Zweck geläufige Katalysatoren in Betracht kommen. Vorzugsweise sind dies Verbindungen der Metalle der 7. oder 8. Nebengruppe.

Besonders bevorzugt sind Metallkatalysatoren aus Palladium- bzw. Cobalt-Verbindungen.

Als Cobaltkatalysatoren bzw. -präkatalysatoren werden vorzugsweise Cobaltcarbonyle, z. B. festes $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, eingesetzt. Das Cobaltcarbonyl kann jedoch auch aus bekannten Cobalt(II)- und Cobalt(III)-verbindungen, wie z. B. Cobalt(II)acetat, Cobalt(II)chlorid, Cobalt(II)bromid in Gegenwart von CO, ggf. unter Zusatz von H_2 , in situ gebildet werden.

- 5 Als Palladiumkatalysatoren bzw. -präkatalysatoren können beliebige Palladium(II)-verbindungen, Palladium(0)-verbindungen und Palladium auf Trägermaterialien, wie beispielsweise auf Palladium auf Aktivkohle, eingesetzt werden. Beispiele für Palladium(II)-verbindungen sind Palladiumacetat, Palladiumhalogenide, Palladiumnitride, Palladiumnitrate, Palladiumcarbonate, Palladiumketonate, Palladiumacetylacetonate sowie Allylpalladiumkomplexe. Besonders bevorzugte Vertreter sind PdBr_2 , PdCl_2 , Li_2PdBr_4 , Li_2PdCl_4 und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Beispiele für Palladium(0)-verbindungen sind
10 Palladiumphosphinkomplexe und Palladiumolefinkomplexe. Besonders bevorzugte Vertreter sind Palladium(dba)-komplexe (dba = dibenzylidenacetone) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

- Beim Einsatz von Palladiumphosphinkomplexen haben sich zudem besonders Bisphosphin-Palladium(II)-verbindungen bewährt. Die Komplexe können als solche eingesetzt werden oder in der Reaktionsmischung aus einer Palladium-II-Verbindung, wie z. B. PdBr_2 , PdCl_2 oder Palladium-II-acetat unter Zusatz von Phosphinen, wie z. B. Triphenylphosphin,
15 Tritolylphosphin, Bis-(diphenylphosphino)-ethan, 1,4-Bis-(diphenylphosphino)-butan oder 1,3-Bis-(diphenylphosphino)-propan, erzeugt werden.

Von den genannten Palladiumphosphinkomplexen sind Bistriphenylphosphin-Palladium(II)bromid- $\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ und das entsprechende Chlorid besonders bevorzugt. Diese Komplexe können als solche eingesetzt werden oder in der Reaktionsmischung aus Palladium(II)bromid bzw. -chlorid und Triphenylphosphin erzeugt werden.

- 20 Weiterhin besonders bevorzugt ist der Einsatz von Ir-(+1)-Verbindungen wie $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$, $\text{Ph}_3\text{PIrCl}(\text{CO})$, $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, $\text{Ph}_3\text{PIrH}(\text{CO})$ und Ir-(+3)-Verbindungen, wie IrCl_3 , IrBr_3 , $\text{Ir}(\text{acac})_3$, $\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$ oder $\text{Ir}(\text{OAc})_3$. Daneben sind auch Mn-Katalysatoren in den Oxidationsstufen 0, +2, +3 und +4 wie $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$, MnBr_2 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ als Katalysatoren oder Präkatalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

- Für das vorliegende Verfahren hat sich gezeigt, daß eine Menge von 0.0001 bis 5 mol% der katalytisch aktiven Metallverbindung (berechnet auf das Metall), bevorzugt von 0.001–4 mol% und besonders bevorzugt von 0.01–2 mol% bezogen auf den Harnstoff (III), ausreichend ist.
25

Bevorzugt kann der Reaktion ein Halogenidsalz als Kokatalysator zugesetzt werden. Als Halogenidsalz können z. B. Phosphoniumbromide und Phosphoniumiodide, z. B. Tetrabutylphosphoniumbromid bzw. Tetrabutylphosphoniumiodid, sowie Ammonium-, Lithium-, Natrium-, Kaliumchlorid, -bromid und -iodid verwendet werden. Bevorzugte Halogenide
30 sind die Chloride und Bromide. Vorzugsweise wird das ionische Halogenid in einer Menge von 1 bis 100 mol%, insbesondere von 2–40 mol% und ganz besonders von 5–30 mol%, bezogen auf den Harnstoff (III), eingesetzt.

- Als Lösungsmittel können Wasser sowie prinzipiell alle dem Fachmann geläufigen organischen Verbindungen eingesetzt werden. Bevorzugt sind dipolar aprotische Verbindungen einsetzbar. Beispiele dafür sind Dioxan, Tetrahydrofuran, N-Methylpyrrolidon, Ethylenglykoldimethylether, Essigsäureethylester, Essigsäure, Acetonitril, Benzonitril, tert.-Butylmethylether, Dibutylether, Sulfolan, DMSO, N,N-Dimethylacetamid oder Gemische davon. Die Lösungsmittel können
35 in reiner Form oder produktenthaltend bzw. mit Produkt gesättigt eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind N-Methylpyrrolidon, Dimethylformamid und Acetonitril als Lösungsmittel.

Die Reaktion kann bei Drücken von 1 bis 250 bar, vorzugsweise von 10 bis 150 bar durchgeführt werden.

- Bezüglich der Temperatur ist das erfindungsgemäße Verfahren relativ unkritisch. Die Reaktion kann bei Temperaturen
40 von 0–200°C, vorzugsweise von 50–150°C, durchgeführt werden.

Der Aldehyd (II) wird zweckmäßigerweise in einer Menge von 0.5 bis 5 Äquivalenten, bevorzugt 0.8 bis 2 Äquivalenten, bezogen auf den Harnstoff, eingesetzt.

- Durch den Einsatz von chiralen enantiomerenangereicherten Liganden in Kombination mit der katalytisch aktiven Metallverbindung können mittels dieses Verfahrens auch enantiomerenangereicherte Hydantoine bzw. nach Hydrolyse enantiomerenangereicherte α -Aminosäuren erhalten werden. Als chirale Liganden kommen im Prinzip alle dem Fachmann bekannten Liganden in Frage, welche an die katalytisch aktive Metallverbindung koordinieren. Eine Übersicht der in Frage kommenden Liganden bietet I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, 1993.
45

- Besonders bevorzugt sind dabei Liganden wie 1-Diphenylphosphino-1-phenylethan, 1-Diphenylphosphino-1-naphthylethan, DIOP, BINAP, MOP, 1-Diphenylphosphino-1-ferrocenylethan, 3,4-Carbophos, Duphos, BPPM, BPE, DI-PAMP, Propaphos, Deguphos, Chiraphos, Norphos, Bichop, MCCPM, Josiphos, Bimop.
50

In einem weiteren Aspekt der Erfindung können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Synthese von α -Aminosäuren verwendet werden. Die enzymatische oder chemische Hydrolyse der Hydantoine (I) zu den α -Aminosäuren ist z. B. in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, K. Drauz, H. Waldmann (Eds.), VCH-Wiley, 1995 oder Houben-Weyl, Bd. 11/2, Thieme Verlag, 1958, S. 368 ff. beschrieben.

- 55 Aldehyde reagieren mit Harnstoffen in saurem Medium leicht zu unerwünschten 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinen (*Monatshefte Chem.* 1965, 96, 1950–1966). Für den Fachmann ist es daher überraschend, daß mit dem beschriebenen Verfahren die Hydantoine in hoher Selektivität im Eintopfverfahren erhalten werden können. Zudem hätte man erwartet, daß Hydantoine durch das bei der Kondensation entstandene Wasser zu entsprechenden N-Carbamoylamino-säure geöffnet werden, was jedoch nicht in dem erwarteten Maß eintritt.

- 60 Unter einem $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{18})$ -Alkylrest wird im Rahmen der Erfindung ein Rest mit 1 bis 18 gesättigten C-Atomen verstanden, der beliebige Verzweigungen aufweisen kann. Insbesondere sind unter diese Gruppe die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl etc. subsumierbar. Ein $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_8)$ -Alkylrest beschreibt den eben definierten Rest im Umfang von 1 bis 8 C-Atomen.

- Ein $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_{18})$ -Alkenylrest weist die für den $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{18})$ -Alkylrest genannten Merkmale auf, wobei innerhalb des Restes mindestens eine Doppelbindung vorhanden sein muß.
65

Ein $(\text{C}_2\text{--}\text{C}_{18})$ -Alkynylrest weist die für den $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{18})$ -Alkylrest genannten Merkmale auf, wobei innerhalb des Restes mindestens eine Dreifachbindung vorhanden sein muß.

Unter einem $(\text{C}_6\text{--}\text{C}_{18})$ -Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen

hierzu Reste wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste.

Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, 1-, 2-, 3-Pyrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl.

Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

Mithin bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein (C₃-C₈)-Cycloalkylrest einen Rest der Gruppe der cyclischen Alkylreste mit 3 bis 8 C-Atomen und ggf. beliebiger Verzweigung. Insbesondere sind unter diese Gruppe die Reste Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl zu subsumieren. In diesem Rest kann eine oder mehrere Doppelbindungen vorhanden sein.

Die eben genannten Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-/Heteroarylgruppen können zusätzlich mit NO₂, NO, NOH, NNH₂, NN[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NNH-(C₁-C₁₈)-Alkyl, CN, CHO, NHCO-(C₁-C₁₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₁₈)-Alkyl, NHCHO, CO-(C₁-C₁₈)-Aryl, CO₂-(C₁-C₁₈)-Aryl, CF₃, CCl₃, CON[(C₁-C₁₈)-Alkyl]₂, OCO-(C₁-C₁₈)-Alkyl, OCONH-(C₁-C₁₈)-Alkyl, OCON[(C₁-C₁₈)-Alkyl]₂, CONH-(C₆-C₁₈)-Aryl, CON[(C₆-C₁₈)-Aryl]₂, OCO-(C₆-C₁₈)-Aryl, OCONH-(C₆-C₁₈)-Aryl, OCON[(C₆-C₁₈)-Aryl]₂, CHCHCO₂-(C₁-C₁₂)-Alkyl, Si[(C₁-C₁₈)-Alkyl]₃, Si[O-(C₁-C₁₈)-Alkyl]₃, Si[NH-(C₁-C₁₈)-Alkyl]₃ substituiert sein.

Unter Hal versteht man Fluor, Chlor, Brom, Iod.

Unter dem Begriff enantiomerenangereichert wird im Rahmen der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit seiner optischen Antipode in einem Bereich von >50% und <100% verstanden.

Unter dem Substituenten PO₀₋₃R¹R² sind alle dieser Summenformel entsprechenden Reste zu verstehen, ungeachtet dessen, daß die Reste R¹ und R² direkt oder über einen Sauerstoff an das Phosphoratom gebunden sind.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren erläutern.

Beispiel 1

2.800 g Cyclohexancarbaldehyd, 1.500 g Harnstoff, 25 ml N-Methylpyrrolidon, 0,017 g Palladium(II)-bromid, 0,033 g Triphenylphosphan, 0,100 g Schwefelsäure und 0,760 g Lithiumbromid werden in einem 300-ml-Autoklaven mit 60 bar bei 100°C umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Man findet 3.200 g 5-Cyclohexylhydantoin. Das entspricht einer Ausbeute von 70%.

Beispiel 2

2.800 g Cyclohexancarbaldehyd, 1.900 g N-Methylharnstoff, 25 ml N-Methylpyrrolidon, 0,017 g Palladium(II)-bromid, 0,033 g Triphenylphosphan, 0,100 g Schwefelsäure und 0,760 g Lithiumbromid werden in einem 300-ml-Autoklaven mit 60 bar bei 80°C umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Man findet 4.200 g 5-Cyclohexyl-3-methylhydantoin. Das entspricht einer Ausbeute von 86%.

Beispiel 3

2.600 g Benzaldehyd, 1.500 g Harnstoff, 25 ml N-Methylpyrrolidon, 0,017 g Palladium(II)-bromid, 0,033 g Triphenylphosphan, 0,100 g Schwefelsäure und 0,760 g Lithiumbromid werden in einem 300-ml-Autoklaven mit 60 bar bei 80°C umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) analysiert. Man findet 2.200 g 5-Phenylhydantoin. Das entspricht einer Ausbeute von 50%.

Analog zu Beispiel 1 wurden folgende Hydantoine dargestellt (Tabelle 1)

Beispiel	Temperatur	R ³	R ²	R ¹	Ausbeute [%]
(X = O)	[°C]				
4	80	H	Me	Ph	75
5	100	Me	Me	Cyclohexyl	79
6	100	Me	Me	Ph	85
7	120	Me	Me	Isobutyl	55
8	100	H	Ph	Cyclohexyl	64
9	100	H	Bz	Ph	50
10	100	H	Et	Cyclohexyl	51

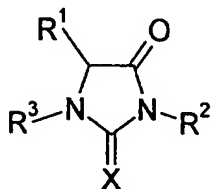
Beispiel 11

Aktivkohle

Die Reaktion wurde analog Beispiel 1 durchgeführt, als Katalysator wurde jedoch 1 mol% Pd auf Aktivkohle verwendet. Man erhält 4.300 g 5-Cyclohexyl-3-methylhydantoin. Das entspricht einer Ausbeute von 88%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

X gleich Sauerstoff, Schwefel oder Selen bedeutet und

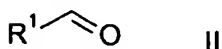
R¹ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können oder Gruppen wie CO₂H, CO₂R¹, CONH₂, CONHR¹ bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

R² bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können,

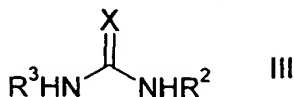
R³ bedeutet H, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyl, (C₂-C₁₈)-Alkynyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₁₉)-Heteroalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

wobei die oben genannten Reste einfach oder mehrfach mit Heteroatomen wie Hal, NR¹R², PO₀₋₃R¹R², OPO₀₋₃R¹R², OR¹, SR¹, SOR¹, SO₂R¹, SO₃R¹ substituiert sein können bzw. eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch Heteroatome wie NR¹, PR¹, O oder S substituiert sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung

der allgemeinen Formel (II)



worin R^1 die oben angegebene Bedeutung annehmen kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



worin X, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen annehmen können, in Gegenwart von CO und einer katalytisch aktiven Metallverbindung umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

X gleich Sauerstoff bedeutet,

R^1 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Methylthioethyl, Thiomethyl, Methoxycarbonylmethyl, Methoxycarbonylethyl, Phenyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, Benzyl, 1-, 2-Phenylethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Vinyl, Methoxymethyl, Methoxyethyl, Carboxymethyl, Carboxyethyl, Acetamidomethyl, Acetamidoethyl, Chlormethyl, Chlorethyl, Methylphosphonoethyl, 2-Ethylhexyl, Tetradecyl, Hexadecyl bedeutet und R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Ethylhexyl bedeuten können,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, 2-Ethylhexyl bedeuten können.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart einer Säure mit einem pKs-Wert von < 5 durchführt.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Schwefelsäure oder einem Hydrogenhalogenid durchführt.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als aktiver Katalysator eine Pd-(0)-Verbindung oder Co-(0)-Verbindung oder Ir-(+1)-Verbindung oder Ir-(+3)-Verbindung oder Mn-(0)-, Mn-(+2)-, Mn-(+3)-Verbindung bei der Reaktion zugegen ist.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Katalysator in einer Menge von 0,0001 bis 5 mol%, bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 2 mol%, bezogen auf den Harnstoff einsetzt.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man der Reaktion ein Halogenidsalz in einer Konzentration von 0.1 bis 100 mol% bezogen auf den Harnstoff zusetzt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel N-Methylpyrrolidin, Dimethylformamid oder Acetonitril einsetzt.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einem CO-Druck von 1–250 bar, bevorzugt bei 10–150 bar, arbeitet.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur von 0 bis 200°C, bevorzugt 50 bis 150°C, arbeitet.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man den Aldehyd in einer Menge von 0.5 bis 5 Äquivalenten, bei der Reaktion einsetzt.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung der enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) chirale modifizierte Metallkatalysatoren verwendet.

13. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), hergestellt nach einem Verfahren der Ansprüche 1 bis 12, zur Synthese von α -Aminosäuren.

- Leerseite -